

## بررسی مقایسه ای استفاده از دوز اولیه [ Priming Dose ] پانکرونیوم و آتراکوریوم از نظر زمان ایجاد شلی کافی برای لوله‌گذاری تراشه

مسعود پریش (M.D.)<sup>\*</sup> عطا محمودپور (M.D.)<sup>\*\*</sup> نادر قره‌داغی (M.D.)<sup>\*\*</sup> سروین سنایی (M.D.)<sup>\*\*\*</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** شل‌کننده‌های عضلانی امروزه به عنوان یکی از داروهای اساسی جهت فراهم آوردن شرایط مناسب لوله‌گذاری تراشه و جراحی می‌باشند. با توجه به این که در اکثر شرایط، نیاز به لوله‌گذاری تراشه در زمان کوتاه می‌باشد و اکثراً شل‌کننده‌های غیر قطبی موجود دارای شروع اثر نسبتاً طولانی هستند، در این مطالعه تکنیک مقادیر اولیه (Priming) در مورد داروی آتراکوریوم و پانکرونیوم جهت ایجاد شلی سریع و مطلوب در هنگام لوله‌گذاری تراشه مقایسه شد.

**مواد و روش‌ها:** ۶۵ بیمار با کلاس یک ASA در این مطالعه آینده نگر وارد شدند و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه "الف" پانکرونیوم و در گروه "ب" آتراکوریوم تجویز شد. در ابتدا مقادیر اولیه (Priming) به صورت ۲۰ درصد مقدار کلی شل‌کننده تزریق شد. با دستگاه محرک عصبی محیطی، قدرت کشش عضلانی (Twitch) ثبت شد و با از بین رفتن بیش از ۸۰ درصد قدرت کشش عضلانی لوله‌گذاری انجام شد. زمان از بین رفتن کامل کشش عضلانی نیز ثبت شد.

**یافته‌ها:** متوسط زمان تزریق مقادیر اولیه شل‌کننده تا زمان لوله‌گذاری در گروه پانکرونیوم ۹۴/۴۷ ثانیه و در گروه آتراکوریوم ۱۴۲/۹ ثانیه بود که با همدیگر اختلاف معنی‌داری داشتند ( $p < 0/01$ ). اگر جهت لوله‌گذاری تراشه تا زمان از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی صبر شود، باز هم زمان مربوط به پانکرونیوم به طور قابل توجهی کوتاه‌تر از آتراکوریوم خواهد بود ( $p < 0/01$ ).

**استنتاج:** در تکنیک Priming، با پانکرونیوم زمان لوله‌گذاری تراشه به طور قابل توجهی کوتاه‌تر از آتراکوریوم می‌باشد. بنابراین در صورت نیاز به شلی سریع‌تر و با توجه به شرایط بیمار، پانکرونیوم شل‌کننده بهتری از آتراکوریوم می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** پانکرونیوم، آتراکوریوم، Priming، لوله‌گذاری تراشه

\* متخصص بیهوشی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی تبریز

\*\* متخصص بیهوشی بیمارستان نیکوکار تبریز ✉ مولف مسئول: تبریز- کوی ولیعصر، فلکه صدق، خیابان همام تبریزی، روبه‌روی مجتمع فرهنگی شهرداری

E\_mail: dr\_am5757@yahoo.com

\*\*\* پزشک عمومی

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۹/۱۱ تاریخ تصویب: ۸۶/۲/۲۶

## مقدمه

شل کننده (دو برابر ED95) تزریق می‌شود. این روش سبب شروع اثر سریع‌تر شل کننده حدود ۶۰ تا ۹۰ ثانیه می‌شود. البته در این روش، مقدار دارو برای لوله گذاری تراشه حدود ۵۰ تا ۱۰۰ درصد بیش از مقدار پیشنهادی می‌باشد (۳). بنابراین روش priming، یک روش مناسب جهت لوله گذاری تراشه در بیماران انتخابی (معده خالی و عدم احتمال پس زدن مواد از معده به مری و ورود آن به راه‌های هوایی) می‌باشد (۴). از آنجایی که پانکرونیوم و آتراکوریوم با زمان شروع اثر ۴-۲ دقیقه جایگزین مناسبی برای ساکسینیل کولین نمی‌باشند و در کشور ما داروهای غیر قطبی کوتاه اثر (وکورونیوم، روکوریوم و میواکوریوم) وجود ندارند، در این مطالعه تأثیر روش Priming بر روی کاهش زمان شروع اثر دو داروی پانکرونیوم و آتراکوریوم بررسی شد.

## مواد و روش‌ها

پس از اخذ رضایت نامه کتبی، ۶۵ بیمار با کلاس یک ASA، در این مطالعه آینده‌نگر وارد شدند. بیماران با سابقه بیماری‌های قلبی، اختلال عصبی-عضلانی یا احتمال مشکل در راه هوایی در ملاقات قبل از عمل حذف شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول "الف" شامل ۳۵ بیمار بود که جهت ایجاد شلی برای لوله گذاری به روش Priming، پانکرونیوم دریافت کردند. گروه دوم "ب" شامل ۳۰ بیمار بود که جهت ایجاد شلی برای لوله گذاری به روش Priming، آتراکوریوم دریافت نمودند.

پس از وارد شدن بیماران به اتاق عمل، الکترودهای دستگاه محرک عصبی محیطی به محل تحریک عصب زندزیرین (ulnar) در نزدیک مچ دست متصل و دستگاه روشن شد. به بیماران از قبل، اکسیژن از راه ماسک

شل کننده‌های عضلانی امروزه به عنوان یکی از داروهای اصلی و اساسی در بی‌هوشی مدرن به کار می‌روند. علت اساسی استفاده از شل کننده‌های عضلانی ایجاد شلی در عضلات اسکلتی به منظور تسهیل در لوله گذاری تراشه و فراهم نمودن شرایط مساعد جهت کار در محیط جراحی می‌باشد (۱). شل کننده‌ها به دو دسته قطبی و غیرقطبی تقسیم می‌شوند. شل کننده قطبی موجود ساکسینیل کولین است که معمولاً برای لوله گذاری داخل تراشه استفاده می‌شود که به علت کوتاه بودن شروع و طول اثر، داروی مناسبی می‌باشد ولی به دلیل وجود عوارضی همچون درد عضلانی، آریتمی‌های قلبی، ایست سینوسی، افزایش پتاسیم، فاسیکولاسیون، افزایش فشار در فضاهای بسته و افزایش احتمال بالا رفتن بدخیم درجه حرارت در افراد حساس، امروزه تمایلی به استفاده از این دارو در اعمال انتخابی (Elective) وجود ندارد (۲). شل کننده‌های غیر قطبی شامل دسته وسیع‌تری از داروها هستند که دارای شروع اثر و طول اثر متفاوتی می‌باشند که در این میان دو شل کننده غیر قطبی رایج مورد استفاده در کشورمان آتراکوریوم و پانکرونیوم می‌باشند که اولی دارای شروع و طول اثر متوسط و دومی دارای شروع و طول اثر طولانی تری می‌باشد. جهت لوله گذاری تراشه با استفاده از داروهای شل کننده غیر قطبی، روش‌های متفاوتی وجود دارد که یکی از بهترین روش‌ها استفاده از تکنیک priming می‌باشد که در سال ۱۹۸۹، فولدز (Foldes) این روش را برای اولین بار به کار برد. در این روش ابتدا یک دهم تا یک چهارم مقدار شل کننده غیر قطبی برای لوله گذاری تزریق می‌شود (این مقدار، به طور قابل توجهی گیرنده‌های پس پیوندی (Post junctional) را اشغال می‌کند) پس از حدود ۲ دقیقه یا پس از این که بیمار دچار گیجی یا دوبینی گردید (هر کدام زودتر اتفاق افتاد)، مابقی مقدار

هم نداشتند (گروه "الف":  $11/2 \pm 42$  و گروه "ب":  $9/3 \pm 45$  سال) ( $P > 0/05$ ).

از نظر وزنی بین دو گروه تفاوت آماری وجود نداشت. (گروه "الف":  $75/3 \pm 4/3$  و گروه "ب":  $72/5 \pm 6/4$  کیلوگرم) ( $P > 0/05$ ).

همچنین بیماران دو گروه از نظر جنسی نیز تفاوت معنی داری نداشتند ( $P > 0/05$ ).

نتایج حاصله از معیارهای  $P_{1N}$ ,  $P_{2Int}$ ,  $P_{2tw}$  در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه نتایج حاصل از  $P_{1N}$ ,  $P_{2tu}$ ,  $P_{2Int}$  در دو گروه

| P value  | محدوده (ثانیه) | SD          | متوسط (ثانیه) | تعداد بیماران |            |
|----------|----------------|-------------|---------------|---------------|------------|
| $0/05 <$ | ۷۵-۳۰۰         | $\pm 47/95$ | ۲۱۹/۴۷        | ۳۵            | $P_{1N}$   |
| $0/01 >$ | ۳۵-۲۳۰         | $\pm 47/47$ | ۱۳۸/۲۸        | ۳۵            | $P_{2tw}$  |
| $0/01 >$ | ۳۰-۱۵۰         | $\pm 27/22$ | ۹۴/۴۷         | ۱۹            | $P_{2Int}$ |
| $0/01 >$ | ۴۰-۲۰۰         | $\pm 42/34$ | ۱۴۰/۲۶۸       | ۱۹            | $P_{2tw}$  |
| $0/05 <$ | ۱۱۰-۲۷۰        | $\pm 31/34$ | ۲۲۷/۵         | ۳۰            | $P_{1N}$   |
|          | ۳۵-۲۲۵         | $\pm 47/14$ | ۱۴۲/۹         | ۳۰            | $P_{2Int}$ |
|          | ۷۰-۳۱۰         | $\pm 65/29$ | ۲۱۵/۱۲        | ۲۵            | $P_{2tw}$  |

$P_{1N}$ : فاصله زمانی دوز اولیه شل کننده تا تزریق تیوپنتال سدیم

$P_{2tw}$ : فاصله زمانی دوز دوم شل کننده تا لوله گذاری

$P_{2tw}$ : فاصله زمانی دوز دوم شل کننده تا از بین رفتن پاسخ تویچ

همان طوری که دیده می شود در گروه "الف" در ۱۹ بیمار زمان لوله گذاری از زمان از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی به جلوتر کشیده شده و در حدی که پاسخ کشش به میزان ۱۰-۲۰ درصد اندازه اولیه رسیده بود، اقدام به لوله گذاری تراشه گردید. در گروه "الف" بین متوسط زمان تزریق مقدار دوم شل کننده تا زمان لوله گذاری تراشه ( $94/47$  ثانیه) و متوسط زمان تزریق مقدار دوم شل کننده تا از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی ( $140/26$  ثانیه) اختلاف معنی داری وجود داشت ( $P < 0/01$ ). میان زمان تزریق مقدار اولیه شل کننده تا زمان تزریق تیوپنتال سدیم بین دو گروه، اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P > 0/05$ )، ولی زمان متوسط

صورت داده شد. تسکین بیمار با مخدر ( $1/5 \mu g/kg$ ) فنتانیل و میدازولام ( $0/15 mg/kg$ ) انجام شد. قبل از القای بی هوشی، توضیحات لازم در مورد احتمال گیجی و دوبینی پس از تزریق دارو به بیماران داده شد تا به محض احساس، این علائم را اطلاع دهند. مقدار اولیه داروهای شل کننده ۲۰ درصد مقدار مورد نیاز جهت لوله گذاری تراشه بود که برای پانکرونیوم (گروه "الف")  $0/2 mg/kg$  و در مورد آتراکوریوم ( $0/1 mg/kg$ ) (گروه "ب") تعیین شد. پس از تزریق مقدار Priming بیماران تحت پایش قرار گرفتند و با مشاهده علائم ذکر شده در بالا  $5 mg/kg$  تیوپنتال سدیم تزریق شد. پس از القای بی هوشی با دستگاه محرک عصبی قدرت کشش عضلانی پایه ثبت گردید. سپس مقدار باقیمانده شل کننده تجویز شد. در این مدت میزان کشش عضلانی مرتباً اندازه گیری شد و با از بین رفتن بیش از ۸۰ درصد کشش عضلانی لوله گذاری تراشه انجام شد. همچنین زمان از بین رفتن کامل کشش عضلانی نیز یادداشت گردید. معیارهای زیر جهت اندازه گیری و بررسی نهایی به کار رفت:

۱- فاصله زمانی مقدار اولیه شل کننده تا تزریق تیوپنتال سدیم به عنوان هوشبر یا  $PI-N$  (Priming 1-Nesdonal)

۲- فاصله زمانی مقدار دوم شل کننده تا زمان لوله گذاری یا  $p_2-Int$  (priming 2-Intubation)

۳- فاصله زمانی مقدار دوم شل کننده تا زمان از بین رفتن پاسخ کشش یا  $p_2-tw$  (priming 2-Twitch).

پس از جمع آوری داده ها وارد نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۲ شدند و توسط آزمون t نمونه مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $P < 0/05$  از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.

## یافته ها

بیماران دو گروه از نظر سنی، تفاوت معنی داری با

## بحث

یکی از روش‌هایی که به منظور سرعت بخشیدن به امر لوله گذاری توسط شل کننده‌های عضلانی غیرقطبی به کار می‌رود تکنیک priming می‌باشد که پس از پیشنهاد آن برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ بحث‌های زیادی را برانگیخت و تحقیقات زیادی به دنبال داشت. داروهای مختلفی برای روش priming به کار رفته است و اثر آن در شروع اثر، طول اثر و عوارض شل کننده‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. جیمز (James) و همکاران در سال ۱۹۹۱، منیزیوم را به عنوان priming برای پانکرونیوم به کار بردند و نشان دادند که منیزیوم سبب شروع اثر سریع تر پانکرونیوم نمی‌شود (۵). آنتاکلی (Antakly) و همکاران (۱۹۸۷) در یک بررسی نشان دادند که روش priming با همان دارو سبب افزایش سرعت شلی می‌شود (۶). گلدنر (Geldner) نیز (۱۹۹۷) نشان داد که اگر از پانکرونیوم به عنوان priming جهت آتراکوریوم استفاده شود، زمان شروع اثر آتراکوریوم کاهش می‌یابد ولی اگر از آتراکوریوم به عنوان priming جهت آتراکوریوم استفاده شود شروع اثر آن تغییری نمی‌کند (۷). گلاس (Glass) و همکارانش (۱۹۸۹) در مطالعه‌ای نشان دادند که کاهش در زمان شروع اثر در وکوریونیم، پانکرونیوم و آتراکوریوم در روش Priming مشابه می‌باشد ولی سریع‌ترین شروع اثر به سبب استفاده از مقادیر بالا می‌تواند با عوارض همراه باشد (۸). ولی فرویا (Furuya) و همکارانش (۱۹۹۱) و همچنین سوسیس (Sosis) در مطالعات جداگانه‌ای معایب تکنیک priming را ذکر کردند و فرویا (Furuya) (۱۹۹۱) آن را روش مناسبی ذکر نکرد (۹، ۱۰).

بریدی (Brady) (۱۹۸۷) بر خلاف مطالعات قبلی نشان داد که شدت مهار با روش priming افزایش نمی‌یابد (۱۱). جندر (Gender) و همکاران (۲۰۰۳) و همچنین بیسینگر (Bissinger) (۱۹۹۶) در مطالعات

بین تزریق مقدار دوم شل کننده تا زمان لوله گذاری تراشه در هر گروه، تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P < 0/01$ )، همچنین فاصله زمانی حاصل از تزریق مقدار اول شل کننده تا لوله گذاری تراشه در گروه "الف": ۹۴/۴۷ ثانیه و در گروه "ب": ۱۴۲/۹ ثانیه بود که با همدیگر اختلاف معنی داری داشتند ( $P < 0/01$ ). اگر جهت لوله گذاری تراشه تا زمان از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی صبر شود باز هم اختلاف معنی داری بین زمان P<sub>2</sub>-tw در ۲ گروه دیده می‌شود ( $P < 0/01$ ). مدت زمانی که پس از لوله گذاری هنوز هم پاسخ کشش عضلانی وجود داشت (این مدت را هم می‌بایست صبر نمود)، در گروه "الف":  $45/78 \pm 20/7$  ثانیه و در گروه "ب":  $71/84 \pm 41/13$  ثانیه بود که با هم اختلاف معنی داری داشتند ( $P < 0/02$ ). مدت زمان از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی در هر دو گروه پس از لوله گذاری در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

جدول شماره ۲: مدت زمان از بین رفتن پاسخ تویچ در گروه‌ها به

دنبال لوله گذاری

| گروه | تعداد بیماران | متوسط (ثانیه) | SD     | محدوده (ثانیه) | P Value |
|------|---------------|---------------|--------|----------------|---------|
| A    | ۱۹            | ۴۵/۷۸         | ±۲۰/۷  | ۱۰-۹۰          | ۰/۰۲ >  |
| B    | ۲۵            | ۷۱/۸۴         | ±۴۱/۱۳ | ۱۸-۱۶۰         |         |

لازم به ذکر است که در گروه آتراکوریوم در ۵ بیمار پاسخ کشش عضلانی هیچگاه از بین نرفت لذا این بیماران از بررسی حذف شدند (۱۶/۶۶ درصد).

ضمناً به هنگام لوله گذاری در هر دو گروه در پنج بیمار حالت زور زدن (Buking) دیده شد که در گروه پانکرونیوم ۱۴/۲۷ درصد و در گروه آتراکوریوم ۱۶/۶۶ درصد بود که باهم تفاوت معنی داری نداشتند ( $P > 0/05$ ).

لحاظ عملی مفید نیست و کیفیت و قدرت دارو را در ایجاد شلی نشان می‌دهد که آیا توانسته پاسخ کشش عضلانی را از بین ببرد یا نه. تفاوت زمان در ۲ گروه با هم تفاوت معنی‌داری داشتند ( $P < 0.02$ ) و این امر قدرت شل‌کنندگی پانکرونیوم را در برقراری زمان مناسب شلی برای لوله‌گذاری و از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی نشان می‌دهد؛ به طوری که در ۵ بیمار گروه آتراکوریوم پاسخ کشش عضلانی از بین نرفته است. این نتایج با میزان  $0.1 \text{ mg/kg}$  پانکرونیوم که کم‌تر از مقدار مطلوب برای لوله‌گذاری ( $0.15 \text{ mg/kg}$ ) می‌باشد، حاصل شده است؛ یعنی اگر مقدار اصلی شل‌کننده پانکرونیوم انتخاب شود، حتماً نتایج بهتری و با سرعت بیش‌تر به دست می‌آید.

در این مطالعه ۵ بیمار در گروه "الف" ( $14/28$  درصد) و ۵ بیمار در گروه "ب" ( $16/66$  درصد) حرکات خفیف شکم یا حالت زور زدن حین لوله‌گذاری از خود نشان دادند که تفاوت معنی‌داری نداشتند و با احتمال زیاد با استفاده از مقدار مناسب لوله‌گذاری پانکرونیوم این حرکات خفیف از بین خواهد رفت.

مسئله دیگر استفاده از دستگاه محرک عصبی محیطی می‌باشد. تنها در مورد ساکسینیل کولین و پس از بین رفتن فاسیکولاسیون می‌توان گفت که زمان لوله‌گذاری فرا رسیده ولی در مورد شل‌کننده‌های غیر قطبی چنین مسأله‌ای وجود ندارد و طبق این مطالعه می‌توان زمانی که با دستگاه محرک عصبی قدرت کشش عضلانی به ۱۰ تا ۲۰ درصد قدرت اولیه رسید، لوله‌گذاری را انجام داد که اهمیت این دستگاه را آشکار می‌سازد. با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت که در مواردی که شرایط بیمار اجازه می‌دهد استفاده از روش priming با پانکرونیوم شروع اثر سریع‌تری از آتراکوریوم داشته در نتیجه شل‌کننده انتخابی خواهد بود.

جداگانه‌ای ارجحیت روش priming را نسبت به مقادیر حمله‌ای (Bolus) توضیح دادند و آن را در بیماران انتخابی و بدون خطر ورود مواد به راه‌های هوایی و در بیمارانی که ساکسینیل کولین در آنها ممنوع می‌باشد، توصیه نمودند (۴،۱۲).

در این مطالعه فاصله زمانی تزریق مقدار اولیه شل‌کننده تا زمان القای بی‌هوشی (تزریق تیوپنتال سدیم) بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت که می‌تواند به یکسو بودن نتایج بین دو گروه کمک نماید.

متوسط زمان لازم بعد از تزریق مقدار دوم شل‌کننده جهت از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی در گروه پانکرونیوم به طور معنی‌داری از گروه آتراکوریوم کم‌تر است (همان زمانی که با در اختیار داشتن دستگاه محرک عصبی لازم است تا به انتظار از بین رفتن پاسخ کشش عضلانی بنشینیم تا زمان مناسب لوله‌گذاری فرا رسد) و این کوتاهی زمان با ارزش می‌باشد چرا که حین بی‌هوشی و لوله‌گذاری در بیماران، به ویژه در شرایط خاص و خطرناک، ثانیه‌ها ارزش دارد تا چه رسد که به طور متوسط ایجاد شرایط شلی دو دارو برای لوله‌گذاری با هم  $1/5$  دقیقه متفاوت باشد.

نکته مهم دیگری که در این مطالعه به دست آمد تغییر زمان لوله‌گذاری با استفاده از پاسخ کشش عضلانی بود یعنی به جای این که منتظر از بین رفتن کامل پاسخ کشش عضلانی شویم هنگامی که این پاسخ به حد ۱۰ تا ۲۰ درصد پایه اولیه رسید، لوله‌گذاری انجام شد که بدون داشتن مشکلاتی از قبیل زور زدن و یا تغییرات گردش خون بود و به این ترتیب سرعت کار زیادتر شد که دارای ارزش زیادی بود.

هنگامی که مدت زمان بعد از لوله‌گذاری تا از بین رفتن کامل پاسخ کشش عضلانی را در ۲ گروه مقایسه می‌کنیم، نتایج جالبی به دست می‌آید و این زمان همان زمانی است که حالت انتظار را ایجاد کرده ولی از

## فهرست منابع

1. Merlin D, Larson. History of Anesthesia practice. In *Miller's Anesthesia* Ronald D. Miller. vol 1, 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone, 2005, 3-55.
2. Gerald A, Gronert, Issac N. Pessah. Sheila M. Malignant hyperthermia. In *Miller's Anesthesia*. Ronald D. Miller. Vol 1, 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone. 2005, 1169-1191.
3. Mohrned Naguib, Cynthia A lien. Pharmacology of muscle reaxants and their antagonists. In *Miller's Anesthesia*. Ronald D. Miller. Vol 1, 6<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone. 2005, 481-573.
4. Gender G, Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M. The use of muscle relaxants for routine induction of anesthesia in germany. *Anesthesia*. 2003; 52(5): 435-41.
5. James MF, Schenk PA, Vander veen BW. Priming of pancuronium with Magnesium. *Br. J. Anaesth*. 1991; 66(2): 247-9.
6. Antakly MC, Vazbeck P, Marchi P, Madi S. curarization accelerated by priming. *Cah. Anesthesiol*. 1987; 35 (1): 45-7.
7. Geldner G, Fleishmann U, wein berger J, Braun GG. Drug onset time of atracurium after pancuronium priming in elderly patients. *Anaesthesiol Reanim*. 1997; 22 (2): 46-9.
8. Glass PS, Wilsen W, Mace JA, Wagoner R. Is the priming princple both effective and safe? *Anesth Analg*. 1989; 68 (2): 127-34.
9. Furuya Y, Taniguchi Y, Atarashi K, Tachibana C, Satak ohe Y. clinical study on the priming principle of muscle relaxants: comparisone of pancuronium with vecuronium. *Masui*. 1991; 40 (11): 1659-65.
10. Sosis M. on the hazards of priming. *Anesthesia*. 1988; 43 (3): 249-50.
11. Brady MN, Mirakhur RK, Gibson FM. Influence of priming on the potency of non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Br. J. Anaeth*. 1987; 59(10): 1245-9.
12. Bissinger U, Rex C, lenz G. Intubation conditions following administration of atracurium and vecuronium. *Anaesthesist*. 1996; 45 (6): 512-7.